

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-033650

(43)Date of publication of application : 03.02.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/07

A61K 31/07

A61J 1/05

A61K 9/08

(21)Application number : 05-224915

(71)Applicant : LION CORP

(22)Date of filing : 26.07.1993

(72)Inventor : KOIDE MISAO  
AOSHIMA SHUJI  
YANO YURIKO

### (54) AQUEOUS EYE DROP SOLUBILIZING VITAMIN AS

(57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain the aqueous eye drop, filled in a container made of polyethylene terephthalate having high light shielding properties without causing the migration of vitamin As in the content liquid and practically stable even by use thereof for a long period.

**CONSTITUTION:** This aqueous eye drop is obtained by filling an aqueous solution containing 0.003-0.1wt.%, preferably 0.01-0.5wt.% vitamin As and 0.01-1.0wt.%, preferably 0.05-0.2wt.% nonionic surfactant (e.g. a higher fatty acid ester or a sucrose ester of a fatty acid) in a container, made of polyethylene terephthalate, containing a pigment or pigments and U-polymer(R) (an amorphous polyarylate composed of an aromatic dicarboxylic acid and a dihydric phenol) added thereto and capable of shielding light at  $\leq 380\text{nm}$  wavelength. The ingredients can be blended in the following amounts based on the polyethylene terephthalate: 0.1-10wt.% pigment and 1-20wt.% U-polymer(R). Vitamins As in the content liquid are further stabilized by using both in combination.

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 13.12.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 22.09.2004

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-33650

(43)公開日 平成7年(1995)2月3日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/07	ADF	9454-4C		
	ABL			
A 6 1 J 1/05				
A 6 1 K 9/08	V			
			A 6 1 J 1/ 00	3 1 3 A
			審査請求	未請求 請求項の数1 書面 (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平5-224915

(22)出願日 平成5年(1993)7月26日

(71)出願人 000006769

ライオン株式会社

東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72)発明者 小出 操

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72)発明者 青島 修治

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72)発明者 矢野 百合子

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(54)【発明の名称】 ビタミンA類可溶化水性点眼剤

(57)【要約】

【構成】 非イオン界面活性剤により可溶化したビタミンA類水性製剤において、顔料または顔料及びU-ポリマーを添加した380nm以下の波長を遮断するポリエチレンテレフタレート製の容器に充填されてなることを特徴とする。

【効果】 本発明によれば、非イオン界面活性剤により可溶化したビタミンA類水性点眼剤において、顔料または顔料及びU-ポリマーを添加した380nm以下の波長を遮断するポリエチレンテレフタレート製の容器に充填することにより、長期にわたって容器のみのままで使用しても、ビタミンA類の光に対する分解を防止し、かつ容器への内溶液の移行のない、ビタミンA類可溶化水性点眼剤を得ることができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 非イオン界面活性剤により可溶化したビタミンA類水性製剤において、顔料または顔料及びU-ポリマーを添加した380nm以下の波長を遮断するポリエチレンテレフタレート製の容器に充填されてなることを特徴とするビタミンA類可溶化水性点眼剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ビタミンA類可溶化水性点眼剤に関し、更に詳しくは、遮光性が高くかつ内容液中のビタミンA類が移行しないポリエチレン製の容器に充填されてなる、実用的に長期に渡り使用しても安定なビタミンA類可溶化水性点眼剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 ビタミンA油、ビタミンA脂肪酸エステルなども含めてビタミンA類は、人間または動物に対し、視覚、粘膜などの正常維持機能を有し、その欠乏により夜盲症、角・結膜乾燥症、成長阻害などを引き起こすため、眼に欠くことのできない物質である。このように眼に有用なビタミンA類を点眼剤として容器に充填して用いる場合、容器の材質として、一般的に、内容物の透過性の小さいポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、ポリカーボネート、U-ポリマー等を使用する。しかし、これら材質は、紫外線等の光をほとんど透過し、遮断することができないために、①暗所に保存する。②遮光性の高い袋等で保護する。などの容器以外の制約なしに容器のみのままで、光に対して非常に不安定なビタミンA類の安定性を損なうことなく、長期にわたり使用することは極めて困難であった。更に、容器材質の種類によっては、ビタミンA類が容器に移行し、内容液中のビタミンA類の含量が急減する場合があるなどの問題もあり、実用性の高いビタミンA類可溶化水性点眼剤を得ることは、ほとんど不可能であった。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、非イオン界面活性剤により可溶化したビタミンA類水性点眼剤において、実用的に長期にわたり使用してもビタミンA類を安定に保つことを目的とする。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明のビタミンA類可溶化水性点眼剤は、内溶液を顔料または顔料及びU-ポリマーを添加した380nm以下の波長を遮断するポリエチレンテレフタレート製の容器に充填することを特徴とする。

## 【0005】

【発明の実施態様】 本発明の第一の必須成分であるビタミンA類とは、ビタミンAそれ自体の他に、ビタミンA油等のビタミンA含有混合物、ビタミンA脂肪酸エステル等のビタミンA誘導体なども含まれる。具体的には、日本ロシュ株式会社製バルミチン酸レチノール170万

国際単位(I. U.)が挙げられる。ビタミンA類は、通常点眼剤組成物中に0.003~0.1重量%配合することができ、好ましくは0.01~0.05重量%の範囲である。また、ビタミンA国際単位としては、1~10万単位の範囲であるが、これに特に限定されるものではない。

【0006】 本発明の第二の必須成分である非イオン界面活性剤としては、水溶性のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の高級脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられ、例えば、ポリオキシエチレン(p=60)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(p=20)ソルビタンモノオレートがある。尚、pはエチレンオキシドの平均付加モル数を示す。具体的には日光ケミカルズ株式会社製ニッコールHCO-40, HCO-50, HCO-60, TO-10等がある。非イオン界面活性剤は、通常点眼剤組成物中に0.01~1.0重量%配合することができ、好ましくは0.05~0.2重量%の範囲である。

【0007】 本発明の第三の必須要件であるポリエチレンテレフタレートとしては、容器として成形可能なものであればよく、グレード等は、特に問わない。具体的には、日本ユニベット株式会社製RT543が挙げられる。容器主材質が、ポリエチレンテレフタレート以外のものであると、ビタミンA類の容器材質への移行が生じ易く、内溶液中のビタミンA類の含量が減少する。

【0008】 本発明の第四の必須要件である顔料としては、容器材質であるポリエチレンテレフタレートとよく練合し、かつ遮光性の高いものであればよく、例えば、チヌピン、アントラキノン系黄色染料、モノアゾ系黄色染料、シアニンプルー、酸化鉄、酸化亜鉛、酸化チタンなどが挙げられる。顔料は、通常ポリエチレンテレフタレートに対して0.1~10重量%配合することができるが、本発明では必ずしもこの限りではない。顔料を全く添加しない場合、または顔料を添加しても容器の遮光波長が380nmに満たない場合には、容器のみのままで使用するなど実用的に長期間使用すると、内溶液中のビタミンA類の含量が著しく低下する。

【0009】 本発明の第五の要件であるU-ポリマーとは、芳香族ジカルボン酸と二価フェノールとからなる非晶性のポリアリレートであり、本発明のU-ポリマーとしては、容器主材質であるポリエチレンテレフタレートと混合可能なものであればよく、具体的には、ユニチカ株式会社製U-100, U-1060等が挙げられる。U-ポリマーは、通常ポリエチレンテレフタレートに対して1~20重量%配合することができるが、本発明ではこの限りではない。U-ポリマーと顔料の併用により、内溶液中のビタミンA類は、より一層安定化される。

【0010】 また、本発明のビタミンA類可溶化水性点

(3)

4

3  
眼剤には必要に応じて、他のビタミン類、グリチルリチン酸二カリウム、硫酸亜鉛、スルファメトキサゾール、アラントイン、塩化リゾチームなどの薬剤；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、ソルビン酸、クロロブタノールなどの防腐剤；マンニトール、ソルビトール等の糖類；塩化カリウム、塩化ナトリウム、プロピレングリコールなどの等張化剤；クエン酸、ホウ酸、リン酸水素ナトリウム、水酢酸などの緩衝剤；1-メントールなどの香料等を配合することができる。

【0011】本発明のビタミンA類可溶化水性点眼剤の調製方法は特に問わないが、例えば、ビタミンAアセテートを、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油により水に可溶化する。ついで、バンテノールなどの薬物を加えて溶解し、緩衝剤を加えてpHを調整したのち、380nm以下の波長を遮断するポリエチレンテレフタレート製の容器に充填することにより、長期にわたり容器のみのままでも、光に対して安定でかつ容器に内溶液が移行しないビタミンA類可溶化水性点眼剤を得ることができる。

【0012】本発明のビタミンA類可溶化水性点眼剤のpHは3.0~9.0の範囲にあることが好ましく、より好ましくは5.0~8.5である。点眼剤のpHが上記範囲を外れると、ビタミンA類を安定化する効果が低下する。

【0013】

\* 【発明の効果】本発明によれば、非イオン界面活性剤により可溶化したビタミンA類水性点眼剤において、顔料または顔料及びU-ポリマーを添加した380nm以下の波長を遮断するポリエチレンテレフタレート製の容器に充填することにより、長期にわたって容器のみのままで使用しても、ビタミンA類の光に対する分解を防止し、かつ容器への内溶液の移行のない、ビタミンA類可溶化水性点眼剤を提供することができる。

【0014】

10 【実施例】

実施例1~4及び比較例1~6

表1、2に示す処方点眼剤を調製し、種々の波長を遮断する容器に充填し、白色蛍光灯(1000Lux)下に2週間、点眼剤が蛍光灯に効率よく照射されるように容器を横に倒して保存し、ビタミンAバルミテートの残存率を調べ、同表に結果を示した。尚、点眼剤のpHはリン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウムで6.0に、浸透圧は塩化ナトリウムで290mOsmにそれぞれ調整した。点眼剤中のビタミンAバルミテートの残存率は、高速液体クロマトグラフ法を用い製造直後及び保存後のビタミンAバルミテート含量を測定し、式-1により算出した。また、容器の遮光波長の測定は、厚さ約1mmの容器材質のプレートを作成し、その透過率を分光光度計を用い計測することにより行い、透過率が10%以下を遮光波長範囲と判定した。式-1

保存後のVA含量

$$\text{ビタミンA類(VA)残存率(\%)} = \frac{\text{保存後のVA含量}}{\text{製造直後のVA含量}} \times 100$$

製造直後のVA含量

【表1】

【0015】

配合量 (g/100ml)	実施例 1	実施例 2	比較例 1	比較例 2	比較例 3
ビタミンA <sup>+</sup> ルミテート	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
オキシエチレン(20)ソルビタンモノオレート	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
10%塩化ベンザルコニウム液	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
蒸留水	適量	適量	適量	適量	適量
容器材質 顔料 遮光波長 (nm)	PET ○ 380 以下	PET ○ 450 以下	PET × 300 以下	PET ○ 330 以下	PET ○ 360 以下
ビタミンA <sup>+</sup> ルミテート含有率 (%)	89	99	0	28	68

略号 容器材質: PET ポリエチレンテレフタレート

凡例 顔 料: ○ 添加 × 無添加

【0016】

【表2】



配合量 (g/100ml)	実施例 3	実施例 4	比較例 4	比較例 5	比較例 6
ビタミンA <sup>β</sup> パルミテート	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレート	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
10%塩化ベンザルコニウム液	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
蒸留水	適量	適量	適量	適量	適量
容器材質	PET	PET	PET	PC	PP
顔料	○	○	×	○	○
U-ポリマー	○	○	○	○	○
遮光波長 (nm)	380 以下	450 以下	320 以下	400 以下	400 以下
ビタミンA <sup>β</sup> パルミテート含有率 (%)	94	100	26	55	64

略号 容器材質：PET ポリエチレンテレフタレート

PC ポリカーボネート

PP ポリプロピレン

凡例 顔 料： ○ 添加 × 無添加

U-ポリマー： ○ 添加 × 無添加

#### 【0017】実施例5

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)2g、ビタミンAパルミテート0.4g(170万国際単位)を加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロソリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、l-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン1g、パンテノール0.2g、イブシロン-アミノカブロン酸10g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを7.0に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し、顔料を添加した380nm以

40 下の波長を遮光するポリエチレンテレフタレート製点眼容器に充填し、点眼剤とする。本製剤を白色蛍光灯(1000Lux)下に2週間保存した結果、ビタミンAパルミテートの残存率は89%と高かった。

#### 【0018】実施例6

ポリオキシエチレン(50)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)2g、ビタミンAパルミテート0.4g(170万国際単位)を加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロソリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、l-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン1g、パンテノール0.2g、イブ

9

シロノアミノカブロン酸10g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、希塩酸でpHを5.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し、顔料を添加した380nm以下の波長を遮光するU-ポリマー含有ポリエチレンテレフタレート製点眼容器に充填し、点眼剤とする。本製剤を白色蛍光灯(1000Lux)下に2週間保存した結果、ビタミンAパルミテートの残存率は93%と極めて高かった。

#### 【0019】実施例7

ポリオキシエチレン(40)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)1.5g、ビタミンEアセテート0.5g、ビタミンAパルミテート0.2g(170万国際単位)を加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、l-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン1g、パンテノール0.2g、イブシロンアミノカブロン酸10g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、希塩酸でpHを5.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し、顔料を添加した380nm以下の波長を遮光するポリエチ

10

レンテレフタレート製点眼容器に充填し、点眼剤とする。本製剤を白色蛍光灯(1000Lux)下に2週間保存した結果、ビタミンAパルミテートの残存率は91%と高かった。

#### 【0020】実施例8

ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)1.5g、ビタミンEアセテート0.5g、ビタミンAパルミテート0.2g(170万国際単位)を加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、l-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン1g、パンテノール0.2g、イブシロンアミノカブロン酸10g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを7.0に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し、顔料を添加した380nm以下の波長を遮光するU-ポリマー含有ポリエチレンテレフタレート製点眼容器に充填し、点眼剤とする。本製剤を白色蛍光灯(1000Lux)下に2週間保存した結果、ビタミンAパルミテートの残存率は95%と高かった。